

(51)Int.Cl.⁵

C 0 7 F 9/10

識別記号

庁内整理番号

D 7537-4H

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全 13 頁)

(21)出願番号 特願平3-120287

(22)出願日 平成 3 年(1991) 5 月24日

(71)出願人 000131474

株式会社シノテスト

東京都千代田区神田神保町一丁目56番地

(72)発明者 阿知波 一雄

静岡県静岡市上沓谷町15- 5

(72)発明者 三輪 匡男

静岡県静岡市池田1087-10

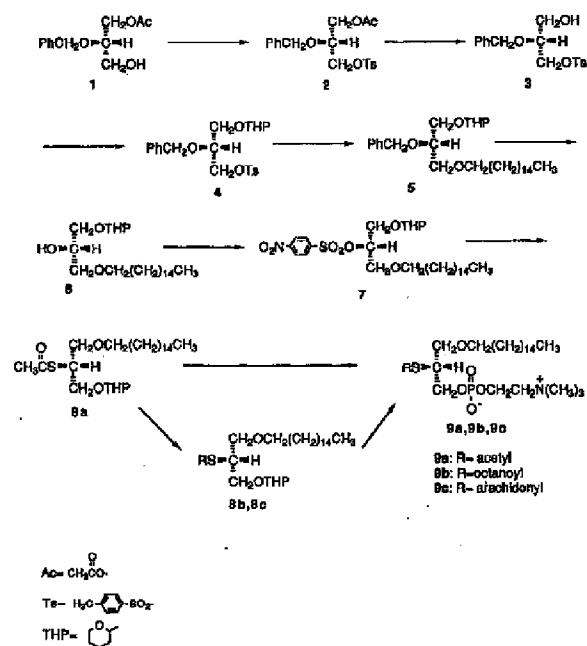
(74)代理人 弁理士 平木 祐輔 (外 2 名)

(54)【発明の名称】 新規なエーテル型チオリン脂質化合物およびその製造法

(57)【要約】

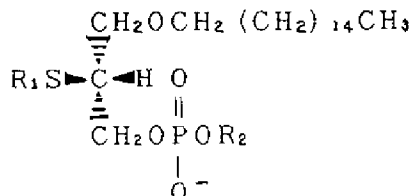
【目的】 新規なエーテル型チオリン脂質化合物であるチオ P A F アシル類縁体化合物を提供する。また、該化合物およびチオ P A F 化合物の新規な製造法を提供する。

【構成】 (S) -O-アセチル-2-O-ベンジルグリセロール (図 1 中の化合物 1) より (R) -1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール (図 1 中の化合物 8 a) を経て 1-O-ヘキサデシル-2-チオアシル-2-デオキシ-s n-グリセロール-3-ホスホコリン (図 1 中の化合物 9 a, 9 b, 9 c) を製造する。

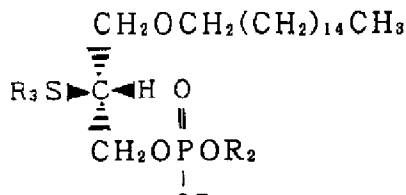


【特許請求の範囲】

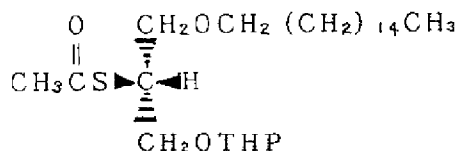
【請求項1】 一般式〔I〕



(式中、 R_1 はアセチル基を除くアシル基を示し、 R_2 はトリメチルアミノエチル基、アミノエチル基またはグリセリン基を示す) で表されるチオPAFアシル類縁体



(式中、 R_3 はアシル基を示し、 R_2 は前記と同じ基を示す) で表されるチオPAFおよびチオPAFアシル類縁体化合物を製造する方法において、(S)-1-O-



で表される化合物を経由することを特徴とする一般式〔I I〕の化合物の製造法。

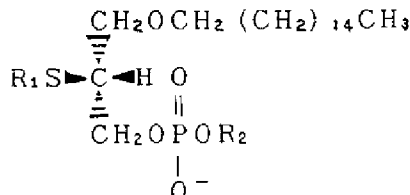
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は新規なエーテル型チオリン脂質化合物である光学活性チオPAFアシル類縁体化合物およびその製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】エーテル型チオリン脂質化合物であるPAF(血小板活性化因子) [1-アルキル-2-アセチル-2-デオキシ-s n-グリセロ-3-ホスホコリン] は、広範囲な生理活性を持った強力な脂質のメディエーターである。PAFの2-アセチル基を2-チオアセチル基に変えたチオPAF [1-O-ヘキサデシル-2-チオアセチル-2-デオキシ-s n-グリセロ-3-



【0006】(式中、 R_1 はアセチル基を除くアシル基を示し、 R_2 はトリメチルアミノエチル基、アミノエチル基またはグリセリン基を示す) で表されるチオPAFアシル類縁体化合物にある。また、本発明は、一般式

【化1】

〔I〕

化合物。

【請求項2】 一般式〔I I〕

【化2】

〔II〕

アセチル-2-O-ベンジルグリセロールを出発原料とし、一般式〔I I I〕

【化3】



「ホスホコリン」については報告があるが(Tetrahedron Lett., 28巻, 1729頁(1987))、本発明のエーテル型チオリン脂質化合物である光学活性チオPAFアシル類縁体化合物については全く報告がない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、PAFアセチルヒドロラーゼやホスホリパーゼA2活性の測定において基質として有用な新規なエーテル型チオリン脂質化合物である光学活性チオPAFアシル類縁体化合物およびその製造法を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式〔I〕

【0005】

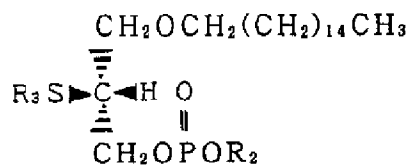
【化4】

〔I〕

〔I I〕

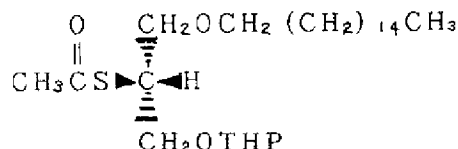
【0007】

【化5】



【II】

【0008】（式中、 R_3 はアシル基を示し、 R_2 は前記と同じ基を示す）で表されるチオPAFおよびチオPAFアシル類縁体化合物を製造する方法において、
（S）-1-O-アセチル-2-O-ベンジルグリセロ



【0010】で表される化合物を経由することを特徴とする一般式【I】の化合物の製造法にある。本発明における一般式【I】の R_1 はアセチル基を除くアシル基を示し、特に炭素数が2から22の飽和または不飽和のアシル基が好ましく、例えば、プロピオニル基、ブチリル基、パレリル基、カプロイル基、ヘプタノイル基、オクタノイル基、ノナノイル基、ラウロイル基、ミリストイル基、パルミトイル基、ステアロイル基、エイコサノイル基、ベヘノイル基、パルミトレイル基、オレオイル基、リノレオイル基、リノレノイル基およびアラキドニル基等が挙げられる。 R_2 はトリメチルアミノエチル基、アミノエチル基またはグリセリン基を示す。

【0011】また、一般式【I】の R_3 はアシル基を示し、特に炭素数が2から22の飽和または不飽和のアシル基が好ましく、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、パレリル基、カプロイル基、ヘプタノイル基、オクタノイル基、ノナノイル基、ラウロイル基、ミリストイル基、パルミトイル基、ステアロイル基、エイコサノイル基、ベヘノイル基、パルミトレイル基、オレオイル基、リノレオイル基、リノレノイル基およびアラキドニル基等が挙げられる。 R_2 は前記と同じ基を示す。

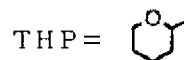
【0012】本発明におけるチオPAFおよびチオPAFアシル類縁体化合物の合成における反応過程の例を図1に示した。なお、図1において、1は（S）-1-O-アセチル-2-O-ベンジルグリセロール、2は

（R）-1-O-アセチル-2-O-ベンジル-3-O-トシルグリセロール、3は（R）-2-O-ベンジル-1-O-トシルグリセロール、4は（R）-2-O-ベンジル-3-O-テトラヒドロピラニル-1-O-トシルグリセロール、5は（S）-2-O-ベンジル-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール、6は（S）-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール、7は（S）-3-O-ヘキサデシル-2-O-（4-ニトロベンゼン

ールを出発原料とし、一般式【III】

【0009】

【化6】



【III】

スルホンル）-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール、8aは（R）-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール、8bは（R）-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオオクタノイル-2-デオキシグリセロール、8cは（R）-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアラキドニル-2-デオキシグリセロール、9aは1-O-ヘキサデシル-2-チオアセチル-2-デオキシ-s n-グリセロール-3-ホスフォコリン、9bは1-O-ヘキサデシル-2-チオオクタノイル-2-デオキシ-s n-グリセロール-3-ホスフォコリン、9cは1-O-ヘキサデシル-2-チオアラキドニル-2-デオキシ-s n-グリセロール-3-ホスフォコリンをそれぞれ示す。

【0013】ホスホリパーゼA2活性の測定における基質として有用なアラキドニルチオPAF類縁体等の新規なチオPAFアシル類縁体化合物の合成に適する光学活性中間体を鋭意検討したところ、前記一般式【III】の化合物【（R）-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール】（図1中の化合物8a）がチオPAFおよび各種チオPAFアシル類縁体化合物の製造に満足する結果を与えることを見いだした。

【0014】前記一般式【III】の化合物は、公知の方法（Tetrahedron Lett., 29巻, 5173頁（1988））で容易に得られる（S）-1-O-アセチル-2-O-ベンジルグリセロール（図1中の化合物1）を出発原料として、（R）-1-O-アセチル-2-O-ベンジル-3-O-トシルグリセロール（図1中の化合物2）、

（R）-2-O-ベンジル-1-O-トシルグリセロール（図1中の化合物3）、（R）-2-O-ベンジル-3-O-テトラヒドロピラニル-1-O-トシルグリセロール（図1中の化合物4）、（S）-2-O-ベンジル-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラ

ニルグリセロール（図1中の化合物5）、（S）-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール（図1中の化合物6）、（S）-3-O-ヘキサデシル-2-O-（4-ニトロベンゼンスルホン）-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール（図1中の化合物7）の各化合物を経て合成される（図1参照）。

【0015】一般式〔I I I〕の化合物のテトラヒドロピラニル基を脱保護後、2-ブロモエチルホスホロリデートを反応させ、ついでトリエチルアミンと反応させることによりチオPAF〔1-O-ヘキサデシル-2-チオアセチル-2-デオキシ-s n-グリセロ-3-ホスホコリン〕（図1中の化合物9a）を合成する。また、チオアシル体化合物の合成は、対応する酸クロライドまたは対応する酸とジエチルホスホロシアニデート等のエステル縮合剤を利用して一般式〔I I I〕の化合物より合成することができる。一般式〔I I I〕の化合物をリチウムアルミニウムハイドライドで還元後、オクタノイルクロライドやアラキドン酸とジエチルホスホロシアニデート等のエステル化剤で、チオアシル体化合物である（R）-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオオクタノイル-2-デオキシグリセロール（図1中の化合物8b）や（R）-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアラキドニル-2-デオキシグリセロール（図1中の化合物8c）を合成した後、前記の一般式〔I I I〕の化合物からチオPAFを合成した方法により、オクタノイルチオPAF類縁体化合物〔1-O-ヘキサデシル-2-チオオクタノイル-2-デオキシ-s n-グリセロ-3-ホスホコリン〕（図1中の化合物9b）およびアラキドニルチオPAF類縁体化合物〔1-O-ヘキサデシル-2-チオアラキドニル-2-デオキシ-s n-グリセロ-3-ホスホコリン〕（図1中の化合物9c）を合成する。

【0016】本発明のチオPAFおよびチオPAFアシル類縁体化合物はPAFアセチルヒドロラーゼやホスホリパーゼA2活性の測定における基質として或いは医薬として有用である。

【0017】

【実施例】以下実施例により本発明をより具体的に詳述するが、本発明はこの実施例によって何等限定されるものではない。

チオPAFおよびチオPAFアシル類縁体化合物の製造
1. （R）-1-O-アセチル-2-O-ベンジル-3-O-トシルグリセロールの合成

ピリジン（60ml）に（S）-1-O-アセチル-2-O-ベンジルグリセロール13.44gを加え、氷冷下p-トルエンスルホンクロライド19.45gを加え一夜攪拌した。反応終了後、反応液を氷水中に注ぎジクロロメタンで抽出した。抽出ジクロロメタン層を1N

塩酸150mlで3回洗浄後、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥後ジクロロメタンを留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジイソプロピルエーテル：クロロホルムC₁₃=1：10）で精製して油状物質の（R）-1-O-アセチル-2-O-ベンジル-3-O-トシルグリセロール21.75g（収率98%）を得た。

[α]_D+13.5°（C=1.22, CHCl₃）
1H-NMR δ（CDCl₃）：1.99（3H, s）, 2.44（3H, s）, 3.64-3.96（1H, m）, 4.12（4H, d, J=4.9Hz）, 4.57（2H, s）, 7.30（5H, s）, 7.31（2H, d, J=8.0Hz）, 7.78（2H, d, J=8.0Hz）
2. （R）-2-O-ベンジル-1-O-トシルグリセロールの合成

25%アンモニア水10mlとメタノール150mlの混合溶媒に、先に合成した（R）-1-O-アセチル-2-O-ベンジル-3-O-トシルグリセロール21.75gを加え、室温で一夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にジクロロメタンを加え精製水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ジクロロメタンを留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：エタノール=20：1）で精製して無色結晶を得た。これをジイソプロピルエーテルで再結晶し、光学的に純粋な（R）-2-O-ベンジル-1-O-トシルグリセロール18.43g（96%）を得た。
mp 36-38°C

[α]_D+31.4°（C=1.01, CHCl₃）
1H-NMR δ（CDCl₃）：2.44（3H, s）, 3.49-3.73（4H, m）, 4.12（2H, d, J=4.6Hz）, 7.27（5H, s）, 7.30（2H, d, J=8.3Hz）, 7.76（2H, d, J=8.3Hz）

3. （R）-2-O-ベンジル-3-O-テトラヒドロピラニル-1-O-トシルグリセロールの合成

先に合成した（R）-2-O-ベンジル-1-O-トシルグリセロール18.43gのジクロロメタン（100ml）溶液に、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン6.92gを加え、さらに氷冷下p-トルエンスルホン酸100mgを加え2時間攪拌した。反応液を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=1：3）で精製し油状物質の（R）-2-O-ベンジル-3-O-テトラヒドロピラニル-1-O-トシルグリセロール22.58g（98%）を得た。

[α]_D+2.44°（C=1.12, CHCl₃）
1H-NMR δ（CDCl₃）：1.40-1.75（6H, m）, 2.43（3H, s）, 3.40-3.50（2H, m）, 3.73-3.81（3H, m）,

4. 06-4. 25 (2H, m), 4. 52-4. 58 (1H, m), 4. 58 (2H, s), 7. 24-7. 33 (5H, m), 7. 31 (2H, d, J=8. 1 Hz), 7. 78 (2H, d, J=8. 1 Hz)

4. (S)-2-O-ベンジル-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロールの合成
水酸化ナトリウム2. 58 gの無水ジメチルホルムアミド(100 ml)懸濁液にヘキサデカノールを加え60 °Cで1時間攪拌した後、先に合成した(R)-2-O-ベンジル-3-O-テトラヒドロピラニル-1-O-トシルグリセロール22. 58 gの無水ジメチルホルムアミド(20 ml)溶液を加え3時間攪拌した。反応液を300 mlの氷水中に注ぎジエチルエーテル(50 ml)で3回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:8)で精製し油状物質の(S)-2-O-ベンジル-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール13. 2 g(50%)を得た。

$[\alpha]_D + 0. 80^\circ$ (C=1. 03, CHCl₃)
1H-NMR δ (CDCl₃): 0. 88 (3H, br t), 1. 15 (28H, m), 1. 40-1. 80 (6H, m), 3. 30-4. 20 (9H, m), 4. 6 (1H, m), 4. 68 (2H, s), 7. 3 (5H, s)

5. (S)-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロールの合成

先に合成した(S)-2-O-ベンジル-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール13. 2 gのエタノール(50 ml)溶液に5% Pd-Cを1 g加え水素気流中室温で一夜攪拌した。反応液を濾過し濾液を濃縮して油状物質の(S)-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール10. 56 g(98%)を得た。

$[\alpha]_D + 2. 2^\circ$ (C=4. 0, MeOH)
1H-NMR δ (CDCl₃): 0. 88 (3H, br t), 1. 15-1. 35 (28H, m), 1. 40-1. 80 (6H, m), 3. 40-4. 14 (9H, m), 4. 58-4. 59 (1H, m)

6. (S)-3-O-ヘキサデシル-2-O-(4-ニトロベンゼンスルホニル)-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロールの合成

先に合成した(S)-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール10. 56 gのピリジン(50 ml)溶液に4-ジメチルアミノピリジン30 mgを加え、さらに氷冷下で4-ニトロベンゼンスルホニルクロライド7 gを加えて一夜攪拌した。ピリジンを留去し残渣をジクロロメタンに溶解し飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で精製し油状物質の(S)-3-O-ヘ

キサデシル-2-O-(4-ニトロベンゼンスルホニル)-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール12. 4 g(80%)を得た。

$[\alpha]_D + 0. 90^\circ$ (C=1. 03, CHCl₃)
1H-NMR δ (CDCl₃): 0. 87 (3H, br t), 1. 15-1. 35 (28H, m), 1. 40-1. 80 (6H, m), 3. 20-4. 00 (9H, m), 4. 70 (1H, m), 8. 00 (2H, d, J=9. 0 Hz), 8. 26 (2H, d, J=9. 0 Hz)

7. (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロールの合成

先に合成した(S)-3-O-ヘキサデシル-2-O-(4-ニトロベンゼンスルホニル)-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール12. 4 gのアセトニトリル(50 ml)溶液に、チオ酢酸カリウム3. 63 gを加え3時間還流した。アセトニトリルを留去し、残渣をジクロロメタン(100 ml)に溶解し、精製水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し油状物質の(R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール9. 2 g(95%)を得た。

$[\alpha]_D - 2. 26^\circ$ (C=1. 00, CHCl₃)
1H-NMR δ (CDCl₃): 0. 88 (3H, br t), 1. 15-1. 35 (28H, m), 1. 40-1. 80 (6H, m), 2. 31 (3H, s), 3. 27-4. 30 (9H, m), 4. 61 (1H, m)

8. (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオオクタノイル-2-デオキシグリセロールの合成

リチウムアルミニウムハイドライド228 mgを乾燥テトラヒドロフラン(30 ml)に懸濁させ、氷冷下、先に合成した(R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール916 mgの乾燥テトラヒドロフラン(20 ml)溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液を氷冷下に加え、過剰のリチウムアルミニウムハイドライドを分解したのち反応液を吸引濾過し、濾液を濃縮してチオール体を得た。チオール体を乾燥ジクロロメタン(20 ml)に溶解しトリエチルアミン202 mgを加え、氷冷下、塩化オクタノイルクロライド358 mgのジクロロメタン(10 ml)溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し油状物質の(R)-1-

O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオオクタノイル-2-デオキシグリセロール748 mg (69%)を得た。

【0018】9. (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアラキドニル-2-デオキシグリセロールの合成

リチウムアルミニウムハイドライド228 mgを乾燥テトラヒドロフラン(30 ml)に懸濁させ、氷冷下、先に合成した(R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール916 mgの乾燥テトラヒドロフラン(20 ml)溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液を氷冷下に加え、過剰のリチウムアルミニウムハイドライドを分解したのち反応液を吸引濾過し、濾液を濃縮してチオール体を得た。次にこのチオール体とアラキドン酸152 mgの乾燥ジメチルホルムアミド(20 ml)溶液に、氷冷下ジエチルホスフォロシアニデート652 mgを滴下し、さらにトリエチルアミン404 mgを滴下し、室温で一夜攪拌した。反応液に水(100 ml)を加え、ジエチルエーテル(20 ml)で3回抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し油状物質の(R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアラキドニル-2-デオキシグリセロール1.22 g(87%)を得た。

【0019】10. 1-O-ヘキサデシル-2-チオアセチル-2-デオキシ-s n-グリセロ-3-ホスホコリンの合成

先に合成した(R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール1 mmolのエタノール(50 ml)溶液に、ピリジニウムパラトルエンスルホン酸25 mgを加え55°Cで一夜攪拌した。エタノールを留去し、残渣にエーテル(50 ml)を加え、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。エーテルを留去しアルコール体を得た。次に2-プロモエチルホスフォロジクロリデート390 mgとトリエチルアミン370 mgのジクロロメタン(30 ml)混合溶液に、氷冷下、上記のアルコール体のジクロロメタン(10 ml)溶液を滴下し、一夜攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ジクロロメタンを留去してホスホリレートを得た。これにトリメチルアミンを含んだクロロホルム溶液を加え、封管中65°Cで一夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:水=65:25:4)に付し1-O-ヘキサデシル-2-チオアセチル-2-デオキシ-s n-グリセロ-3-ホスホコリンを得た。

収量302 mg、収率56%

$[\alpha]_D - 6.1^\circ$ (C=0.91, CHCl₃:MeOH=4:1)

FABMASS: m/z (M+H)⁺ 540

IR (neat): 1690 (チオエステル)

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.88 (3H, br t), 1.26 (28H, s), 2.34 (3H, s), 3.32 (9H, s), 3.45-4.30 (11H, m)

11. 1-O-ヘキサデシル-2-チオオクタノイル-2-デオキシ-s n-グリセロ-3-ホスホコリンの合成

先に合成した(R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオオクタノイル-2-デオキシグリセロール1 mmolのエタノール(50 ml)溶液に、ピリジニウムパラトルエンスルホン酸25 mgを加え55°Cで一夜攪拌した。エタノールを留去し、残渣にエーテル(50 ml)を加え、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。エーテルを留去しアルコール体を得た。次に2-プロモエチルホスフォロジクロリデート390 mgとトリエチルアミン370 mgのジクロロメタン(30 ml)混合溶液に、氷冷下、上記のアルコール体のジクロロメタン

(10 ml)溶液を滴下し、一夜攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ジクロロメタンを留去してホスホリレートを得た。これにトリメチルアミンを含んだクロロホルム溶液を加え、封管中65°Cで一夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:水=65:25:4)に付し1-O-ヘキサデシル-2-チオオクタノイル-2-デオキシ-s n-グリセロ-3-ホスホコリンを得た。

収量330 mg、収率53%

$[\alpha]_D - 2.7^\circ$ (C=1.74, CHCl₃:MeOH=4:1)

FABMASS: m/z (M+H)⁺ 624

IR (neat): 1690 (チオエステル)

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.88 (6H, br t), 1.26 (38H, s), 2.52-2.57 (2H, m), 3.43 (9H, s), 3.59-4.46 (11H, m)

12. 1-O-ヘキサデシル-2-チオアラキドニル-2-デオキシ-s n-グリセロ-3-ホスホコリンの合成

先に合成した(R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアラキドニル-2-デオキシグリセロール1 mmolのエタノール(50 ml)溶液に、ピリジニウムパラトルエンスルホン酸25 mgを加え55°Cで一夜攪拌した。エタノールを留去し、残渣にエーテル(50 ml)を加え、水および飽和

食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。エーテルを留去しアルコール体を得た。次に2-ブロモエチルホスフォロジクロリデート390mgとトリエチルアミン370mgのジクロロメタン(30ml)混合溶液に、氷冷下、上記のアルコール体のジクロロメタン

(10ml)溶液を滴下し、一夜攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ジクロロメタンを留去してホスホリレートを得た。これにトリメチルアミンを含んだクロロホルム溶液を加え、封管中65°Cで一夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:水=65:25:4)に付し1-O-ヘキサデシル-2-チオアラキドニル-2-デオキシ-sn-グリセロ-3-ホスホコリンを得た。

収量431mg、収率55%

$[\alpha]_D - 2.8^\circ$ (C=2.45, CHCl₃:MeOH=4:1)

FABMASS: m/z (M+H)⁺ 785

IR (neat): 1690 (チオエステル)

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.85-0.91 (6H, m), 1.26 (36H, m), 2.01-2.13 (4H, m), 2.53-2.58 (2H, m), 2.78-2.86 (6H, m), 3.42 (9H, s), 3.35-4.36 (11H, m), 5.26-5.45 (8H, m)

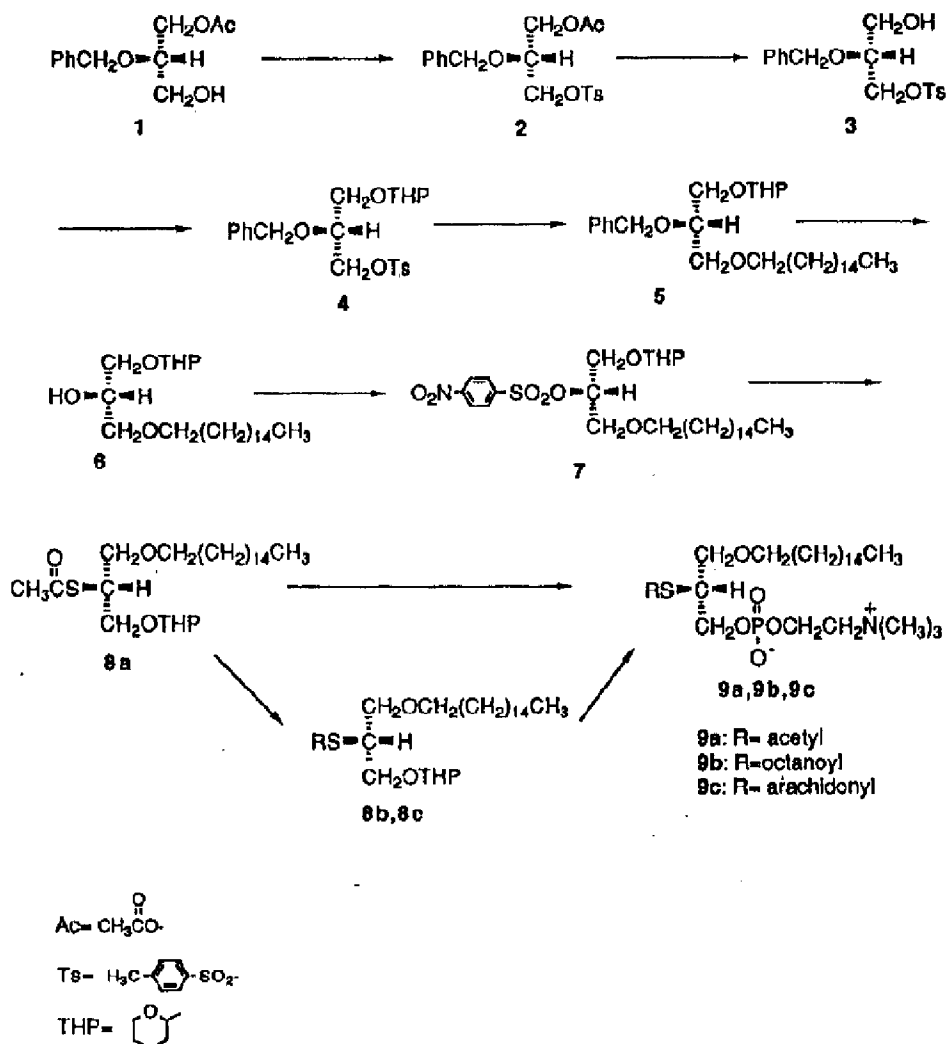
【0020】

【発明の効果】本発明により新規なエーテル型チオリン脂質化合物である光学活性チオPAFアシル類縁体化合物およびその製造法が提供された。そして、この新規なチオPAFアシル類縁体化合物はPAFアセチルヒドロラーゼやホスホリパーゼA₂活性の測定において基質として有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明におけるチオPAFおよびチオPAFアシル類縁体化合物の合成における反応過程の例を示した図である。

【図1】



【手続補正書】

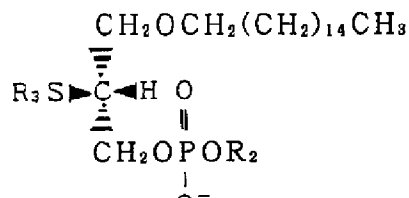
【提出日】平成5年6月15日

【手続補正1】

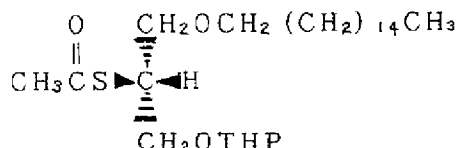
【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項2

【補正方法】変更



(式中、 R_3 はアシル基を示し、 O^-R_2 は前記と同じ基を示す) で表されるチオPAFおよびチオPAFアシル類縁体化合物を製造する方法において、(S)-1-O-アセチル-2-O-ベンジルグリセロールを出発原料と



で表される化合物を経由することを特徴とする一般式〔I I〕の化合物の製造法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】発明の詳細な説明

【補正方法】変更

【補正内容】

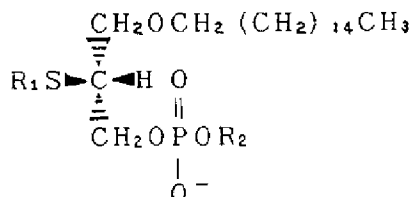
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は新規なエーテル型チオリン脂質化合物である光学活性チオPAFアシル類縁体化合物およびその製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】エーテル型チオリン脂質化合物であるPAF(血小板活性化因子) [1-アルキル-2-アセチル-2-デオキシ-sn-グリセロール-3-ホスホコリン] は、広範囲な生理活性を持った強力な脂質のメディエーターである。PAFの2-アセチル基を2-チオア



【0006】(式中、 R_1 はアセチル基を除くアシル基を示し、 R_2 はトリメチルアミノエチル基、アミノエチル基またはグリセリン基を示す) で表されるチオPAFアシル類縁体化合物にある。また、本発明は、一般式

【補正内容】

【請求項2】 一般式〔I I〕

【化2】

〔II〕

し、一般式〔I I I〕

【化3】



セチル基に変えたチオPAF [1-O-ヘキサデシル-2-チオアセチル-2-デオキシ-sn-グリセロール-3-ホスホコリン] については報告があるが(Tetrahedron Lett., 28巻, 1729頁(1987))、本発明のエーテル型チオリン脂質化合物である光学活性チオPAFアシル類縁体化合物については全く報告がない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、PAFアセチルヒドロラーゼやホスホリパーゼA2活性の測定において基質として有用な新規なエーテル型チオリン脂質化合物である光学活性チオPAFアシル類縁体化合物およびその製造法を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式〔I〕

【0005】

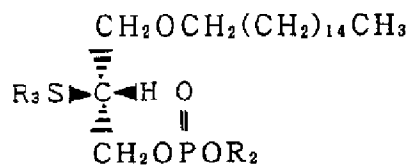
【化4】

〔I〕

〔I I〕

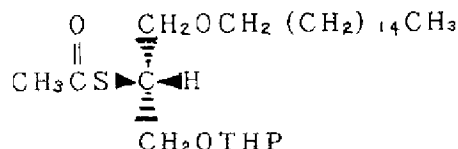
【0007】

【化5】



【II】

【0008】（式中、 R_3 はアシル基を示し、 R_2 は前記と同じ基を示す）で表されるチオPAFおよびチオPAFアシル類縁体化合物を製造する方法において、
（S）-1-O-アセチル-2-O-ベンジルグリセロ



【0010】で表される化合物を経由することを特徴とする一般式【I】の化合物の製造法にある。本発明における一般式【I】の R_1 はアセチル基を除くアシル基を示し、特に炭素数が2から22の飽和または不飽和のアシル基が好ましく、例えば、プロピオニル基、ブチリル基、パレリル基、カプロイル基、ヘプタノイル基、オクタノイル基、ノナノイル基、ラウロイル基、ミリストイル基、パルミトイル基、ステアロイル基、エイコサノイル基、ベヘノイル基、パルミトレイル基、オレオイル基、リノレオイル基、リノレノイル基およびアラキドニル基等が挙げられる。 R_2 はトリメチルアミノエチル基、アミノエチル基またはグリセリン基を示す。

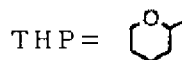
【0011】また、一般式【I】の R_3 はアシル基を示し、特に炭素数が2から22の飽和または不飽和のアシル基が好ましく、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、パレリル基、カプロイル基、ヘプタノイル基、オクタノイル基、ノナノイル基、ラウロイル基、ミリストイル基、パルミトイル基、ステアロイル基、エイコサノイル基、ベヘノイル基、パルミトレイル基、オレオイル基、リノレオイル基、リノレノイル基およびアラキドニル基等が挙げられる。 R_2 は前記と同じ基を示す。

【0012】本発明におけるチオPAFおよびチオPAFアシル類縁体化合物の合成における反応過程の例を図1に示した。なお、図1において、1は（S）-1-O-アセチル-2-O-ベンジルグリセロール、2は（R）-1-O-アセチル-2-O-ベンジル-3-O-トシルグリセロール、3は（R）-2-O-ベンジル-1-O-トシルグリセロール、4は（R）-2-O-ベンジル-3-O-テトラヒドロピラニル-1-O-トシルグリセロール、5は（S）-2-O-ベンジル-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール、6は（S）-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール、7は（S）-3-O-ヘキサデシル-2-O-（4-ニトロベンゼン

ールを出発原料とし、一般式【III】

【0009】

【化6】



【III】

スルホンル）-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール、8aは（R）-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール、8bは（R）-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオオクタノイル-2-デオキシグリセロール、8cは（R）-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアラキドニル-2-デオキシグリセロール、9aは1-O-ヘキサデシル-2-チオアセチル-2-デオキシ-s n-グリセロ-3-ホスフォコリン、9bは1-O-ヘキサデシル-2-チオオクタノイル-2-デオキシ-s n-グリセロ-3-ホスフォコリン、9cは1-O-ヘキサデシル-2-チオアラキドニル-2-デオキシ-s n-グリセロ-3-ホスフォコリンをそれぞれ示す。

【0013】ホスホリパーゼA2活性の測定における基質として有用なアラキドニルチオPAF類縁体等の新規なチオPAFアシル類縁体化合物の合成に適する光学活性中間体を鋭意検討したところ、前記一般式【III】の化合物【（R）-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール】（図1中の化合物8a）がチオPAFおよび各種チオPAFアシル類縁体化合物の製造に満足する結果を与えることを見いだした。

【0014】前記一般式【III】の化合物は、公知の方法（Tetrahedron Lett., 29巻, 5173頁（1988））で容易に得られる（S）-1-O-アセチル-2-O-ベンジルグリセロール（図1中の化合物1）を出発原料として、（R）-1-O-アセチル-2-O-ベンジル-3-O-トシルグリセロール（図1中の化合物2）、（R）-2-O-ベンジル-1-O-トシルグリセロール（図1中の化合物3）、（R）-2-O-ベンジル-3-O-テトラヒドロピラニル-1-O-トシルグリセロール（図1中の化合物4）、（S）-2-O-ベンジル-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラ

ニルグリセロール（図1中の化合物5）、（S）-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール（図1中の化合物6）、（S）-3-O-ヘキサデシル-2-O-（4-ニトロベンゼンスルホン）-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール（図1中の化合物7）の各化合物を経て合成される（図1参照）。

【0015】一般式〔I I I〕の化合物のテトラヒドロピラニル基を脱保護後、2-ブロモエチルホスホロリデートを反応させ、ついでトリエチルアミンと反応させることによりチオPAF〔1-O-ヘキサデシル-2-チオアセチル-2-デオキシ-s n-グリセロ-3-ホスホコリン〕（図1中の化合物9a）を合成する。また、チオアシル体化合物の合成は、対応する酸クロライドまたは対応する酸とジエチルホスホロシアニデート等のエステル縮合剤を利用して一般式〔I I I〕の化合物より合成することができる。一般式〔I I I〕の化合物をリチウムアルミニウムハイドライドで還元後、オクタノイルクロライドやアラキドン酸とジエチルホスホロシアニデート等のエステル化剤で、チオアシル体化合物である（R）-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオオクタノイル-2-デオキシグリセロール（図1中の化合物8b）や（R）-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアラキドニル-2-デオキシグリセロール（図1中の化合物8c）を合成した後、前記の一般式〔I I I〕の化合物からチオPAFを合成した方法により、オクタノイルチオPAF類縁体化合物〔1-O-ヘキサデシル-2-チオオクタノイル-2-デオキシ-s n-グリセロ-3-ホスホコリン〕（図1中の化合物9b）およびアラキドニルチオPAF類縁体化合物〔1-O-ヘキサデシル-2-チオアラキドニル-2-デオキシ-s n-グリセロ-3-ホスホコリン〕（図1中の化合物9c）を合成する。

【0016】本発明のチオPAFおよびチオPAFアシル類縁体化合物はPAFアセチルヒドロラーゼやホスホリパーゼA2活性の測定における基質として或いは医薬として有用である。

【0017】

【実施例】以下実施例により本発明をより具体的に詳述するが、本発明はこの実施例によって何等限定されるものではない。

チオPAFおよびチオPAFアシル類縁体化合物の製造
1. （R）-1-O-アセチル-2-O-ベンジル-3-O-トシルグリセロールの合成

ピリジン（60ml）に（S）-1-O-アセチル-2-O-ベンジルグリセロール13.44gを加え、氷冷下p-トルエンスルホンクロライド19.45gを加え一夜攪拌した。反応終了後、反応液を氷水中に注ぎジクロロメタンで抽出した。抽出ジクロロメタン層を1N

塩酸150mlで3回洗浄後、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥後ジクロロメタンを留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジイソプロピルエーテル：クロロホルムCHCl₃=1：10）で精製して油状物質の（R）-1-O-アセチル-2-O-ベンジル-3-O-トシルグリセロール21.75g（収率98%）を得た。

[α]_D+13.5°（C=1.22, CHCl₃）

¹H-NMR δ（CDCl₃）：1.99（3H, s）, 2.44（3H, s）, 3.64-3.96（1H, m）, 4.12（4H, d, J=4.9Hz）, 4.57（2H, s）, 7.30（5H, s）, 7.31（2H, d, J=8.0Hz）, 7.78（2H, d, J=8.0Hz）

2. （R）-2-O-ベンジル-1-O-トシルグリセロールの合成

25%アンモニア水10mlとメタノール150mlの混合溶媒に、先に合成した（R）-1-O-アセチル-2-O-ベンジル-3-O-トシルグリセロール21.75gを加え、室温で一夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にジクロロメタンを加え精製水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ジクロロメタンを留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：エタノール=20：1）で精製して無色結晶を得た。これをジイソプロピルエーテルで再結晶し、光学的に純粋な（R）-2-O-ベンジル-1-O-トシルグリセロール18.43g（96%）を得た。
mp 36-38°C

[α]_D+31.4°（C=1.01, CHCl₃）

¹H-NMR δ（CDCl₃）：2.44（3H, s）, 3.49-3.73（4H, m）, 4.12（2H, d, J=4.6Hz）, 7.27（5H, s）, 7.30（2H, d, J=8.3Hz）, 7.76（2H, d, J=8.3Hz）

3. （R）-2-O-ベンジル-3-O-テトラヒドロピラニル-1-O-トシルグリセロールの合成

先に合成した（R）-2-O-ベンジル-1-O-トシルグリセロール18.43gのジクロロメタン（100ml）溶液に、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン6.92gを加え、さらに氷冷下p-トルエンスルホン酸100mgを加え2時間攪拌した。反応液を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=1：3）で精製し油状物質の（R）-2-O-ベンジル-3-O-テトラヒドロピラニル-1-O-トシルグリセロール22.58g（98%）を得た。

[α]_D+2.44°（C=1.12, CHCl₃）

¹H-NMR δ（CDCl₃）：1.40-1.75（6H, m）, 2.43（3H, s）, 3.40-3.50（2H, m）, 3.73-3.81（3H, m）,

4. 06-4. 25 (2H, m), 4. 52-4. 58 (1H, m), 4. 58 (2H, s), 7. 24-7. 33 (5H, m), 7. 31 (2H, d, J=8. 1 Hz), 7. 78 (2H, d, J=8. 1 Hz)

4. (S)-2-O-ベンジル-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロールの合成
水酸化ナトリウム2. 58 gの無水ジメチルホルムアミド(100 ml)懸濁液にヘキサデカノールを加え60 °Cで1時間攪拌した後、先に合成した(R)-2-O-ベンジル-3-O-テトラヒドロピラニル-1-O-トシルグリセロール22. 58 gの無水ジメチルホルムアミド(20 ml)溶液を加え3時間攪拌した。反応液を300 mlの氷水中に注ぎジエチルエーテル(50 ml)で3回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:8)で精製し油状物質の(S)-2-O-ベンジル-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール13. 2 g(50%)を得た。

[α]_D+0. 80° (C=1. 03, CHCl₃)
1H-NMR δ(CDCl₃): 0. 88 (3H, br t), 1. 15 (28H, m), 1. 40-1. 80 (6H, m), 3. 30-4. 20 (9H, m), 4. 6 (1H, m), 4. 68 (2H, s), 7. 3 (5H, s)

5. (S)-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロールの合成

先に合成した(S)-2-O-ベンジル-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール13. 2 gのエタノール(50 ml)溶液に5%Pd-Cを1 g加え水素気流中室温で一夜攪拌した。反応液を濾過し濾液を濃縮して油状物質の(S)-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール10. 56 g(98%)を得た。

[α]_D+2. 2° (C=4. 0, MeOH)
1H-NMR δ(CDCl₃): 0. 88 (3H, br t), 1. 15-1. 35 (28H, m), 1. 40-1. 80 (6H, m), 3. 40-4. 14 (9H, m), 4. 58-4. 59 (1H, m)

6. (S)-3-O-ヘキサデシル-2-O-(4-ニトロベンゼンスルホニル)-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロールの合成

先に合成した(S)-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール10. 56 gのピリジン(50 ml)溶液に4-ジメチルアミノピリジン30 mgを加え、さらに氷冷下で4-ニトロベンゼンスルホニルクロライド7 gを加えて一夜攪拌した。ピリジンを留去し残渣をジクロロメタンに溶解し飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で精製し油状物質の(S)-3-O-ヘ

キサデシル-2-O-(4-ニトロベンゼンスルホニル)-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール12. 4 g(80%)を得た。

[α]_D+0. 90° (C=1. 03, CHCl₃)
1H-NMR δ(CDCl₃): 0. 87 (3H, br t), 1. 15-1. 35 (28H, m), 1. 40-1. 80 (6H, m), 3. 20-4. 00 (9H, m), 4. 70 (1H, m), 8. 00 (2H, d, J=9. 0 Hz), 8. 26 (2H, d, J=9. 0 Hz)

7. (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロールの合成

先に合成した(S)-3-O-ヘキサデシル-2-O-(4-ニトロベンゼンスルホニル)-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール12. 4 gのアセトニトリル(50 ml)溶液に、チオ酢酸カリウム3. 63 gを加え3時間還流した。アセトニトリルを留去し、残渣をジクロロメタン(100 ml)に溶解し、精製水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し油状物質の(R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール9. 2 g(95%)を得た。

[α]_D-2. 26° (C=1. 00, CHCl₃)
1H-NMR δ(CDCl₃): 0. 88 (3H, br t), 1. 15-1. 35 (28H, m), 1. 40-1. 80 (6H, m), 2. 31 (3H, s), 3. 27-4. 30 (9H, m), 4. 61 (1H, m)

8. (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオオクタノイル-2-デオキシグリセロールの合成

リチウムアルミニウムハイドライド228 mgを乾燥テトラヒドロフラン(30 ml)に懸濁させ、氷冷下、先に合成した(R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール916 mgの乾燥テトラヒドロフラン(20 ml)溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液を氷冷下に加え、過剰のリチウムアルミニウムハイドライドを分解したのち反応液を吸引濾過し、濾液を濃縮してチオール体を得た。チオール体を乾燥ジクロロメタン(20 ml)に溶解しトリエチルアミン202 mgを加え、氷冷下、塩化オクタノイルクロライド358 mgのジクロロメタン(10 ml)溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し油状物質の(R)-1-

O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオオクタノイル-2-デオキシグリセロール 748 mg (69%) を得た。

【0018】9. (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアラキドニル-2-デオキシグリセロールの合成

リチウムアルミニウムハイドライド 228 mg を乾燥テトラヒドロフラン (30 ml) に懸濁させ、氷冷下、先に合成した (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール 916 mg の乾燥テトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液を氷冷下に加え、過剰のリチウムアルミニウムハイドライドを分解したのち反応液を吸引濾過し、濾液を濃縮してチオール体を得た。次にこのチオール体とアラキドン酸 152 mg の乾燥ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、氷冷下ジエチルホスフォロシアンデート 652 mg を滴下し、さらにトリエチルアミン 404 mg を滴下し、室温で一夜攪拌した。反応液に水 (100 ml) を加え、ジエチルエーテル (20 ml) で3回抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1) で精製し油状物質の (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアラキドニル-2-デオキシグリセロール 1.22 g (87%) を得た。

【0019】10. 1-O-ヘキサデシル-2-チオアセチル-2-デオキシ-s n-グリセロ-3-ホスホコリンの合成

先に合成した (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール 1 mmol のエタノール (50 ml) 溶液に、ピリジニウムパラトルエンスルホン酸 25 mg を加え 55°C で一夜攪拌した。エタノールを留去し、残渣にエーテル (50 ml) を加え、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。エーテルを留去しアルコール体を得た。次に2-プロモエチルホスフォロジクロリデート 390 mg とトリエチルアミン 370 mg のジクロロメタン (30 ml) 混合溶液に、氷冷下、上記のアルコール体のジクロロメタン (10 ml) 溶液を滴下し、一夜攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ジクロロメタンを留去してホスホリレートを得た。これにトリメチルアミンを含んだクロロホルム溶液を加え、封管中 65°C で一夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4) に付し1-O-ヘキサデシル-2-チオアセチル-2-デオキシ-s n-グリセロ-3-ホスホコリンを得た。

収量 302 mg、収率 56%

$[\alpha]_D -6.1^\circ$ (C=0.91, CHCl₃:MeOH=4:1)

FABMASS: m/z (M+H)⁺ 540

IR (neat): 1690 (チオエステル)

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.88 (3H, br t), 1.26 (28H, s), 2.34 (3H, s), 3.32 (9H, s), 3.45-4.30 (11H, m)

11. 1-O-ヘキサデシル-2-チオオクタノイル-2-デオキシ-s n-グリセロ-3-ホスホコリンの合成

先に合成した (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオオクタノイル-2-デオキシグリセロール 1 mmol のエタノール (50 ml) 溶液に、ピリジニウムパラトルエンスルホン酸 25 mg を加え 55°C で一夜攪拌した。エタノールを留去し、残渣にエーテル (50 ml) を加え、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。エーテルを留去しアルコール体を得た。次に2-プロモエチルホスフォロジクロリデート 390 mg とトリエチルアミン 370 mg のジクロロメタン (30 ml) 混合溶液に、氷冷下、上記のアルコール体のジクロロメタン

(10 ml) 溶液を滴下し、一夜攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ジクロロメタンを留去してホスホリレートを得た。これにトリメチルアミンを含んだクロロホルム溶液を加え、封管中 65°C で一夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール:水=65:25:4) に付し1-O-ヘキサデシル-2-チオオクタノイル-2-デオキシ-s n-グリセロ-3-ホスホコリンを得た。

収量 330 mg、収率 53%

$[\alpha]_D -2.7^\circ$ (C=1.74, CHCl₃:MeOH=4:1)

FABMASS: m/z (M+H)⁺ 624

IR (neat): 1690 (チオエステル)

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.88 (6H, br t), 1.26 (38H, s), 2.52-2.57 (2H, m), 3.43 (9H, s), 3.59-4.46 (11H, m)

12. 1-O-ヘキサデシル-2-チオアラキドニル-2-デオキシ-s n-グリセロ-3-ホスホコリンの合成

先に合成した (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアラキドニル-2-デオキシグリセロール 1 mmol のエタノール (50 ml) 溶液に、ピリジニウムパラトルエンスルホン酸 25 mg を加え 55°C で一夜攪拌した。エタノールを留去し、残渣にエーテル (50 ml) を加え、水および飽和

食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。エーテルを留去しアルコール体を得た。次に2-プロモエチルホスフォロジクロリデート390mgとトリエチルアミン370mgのジクロロメタン(30ml)混合溶液に、氷冷下、上記のアルコール体のジクロロメタン(10ml)溶液を滴下し、一夜攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ジクロロメタンを留去してホスホリレートを得た。これにトリメチルアミンを含んだクロロホルム溶液を加え、封管中65°Cで一夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:水=65:25:4)に付し1-O-ヘキサデシル-2-チオアラキドニル-2-デオキシ-sn-グリセロ-3-ホスホコリンを得た。
 収量431mg、収率55%
 $[\alpha]_D -2.8^\circ$ (C=2.45, CHCl₃:Me

OH=4:1)

FABMASS:m/z (M+H)⁺ 785

IR(neat):1690(チオエステル)

¹H-NMR δ(CDCl₃):0.85-0.91

(6H, m), 1.26(36H, m), 2.01-2.13(4H, m), 2.53-2.58(2H, m), 2.78-2.86(6H, m), 3.42(9H, s), 3.35-4.36(11H, m), 5.26-5.45(8H, m)

【0020】

【発明の効果】本発明により新規なエーテル型チオリン脂質化合物である光学活性チオPAFアシル類縁体化合物およびその製造法が提供された。そして、この新規なチオPAFアシル類縁体化合物はPAFアセチルヒドロラーゼやホスホリパーゼA₂活性の測定において基質として有用である。